

清华等团队从蝙蝠身上发现新冠病毒抑制剂！

作者：writer 来源：澎湃新闻

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/topnews/8969.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究团队发现宿主蛋白MTHFD1的抑制剂carolacton可有效抑制新冠病毒复制。

蝙蝠是“百毒不侵”的天然病毒蓄水池，它们为什么携带大量病毒却免受其害？人类是否可以从这里寻求一条对付多种病毒的普适性思路？

北京时间3月31日，清华大学结构生物学高精尖创新中心、杜克-新加坡国立大学医学院、中国疾控中心、中科院动物研究所、美国杜克大学的研究团队联合在论文预印本网站BioRxiv在线发表了一项最新研究，“Orthogonal genome-wide screenings in bat cells identify MTHFD1 as a target of broad antiviral therapy”。该研究尚未经同行评议。

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.014209>; this version posted March 31, 2020. The copyright holder for this preprint (which was not peer-reviewed) is the author/funder. It is made available under aCC-BY-NC 4.0 International license.

1 Title: Orthogonal genome-wide screenings in bat cells identify MTHFD1 as a target of
2 broad antiviral therapy

3
4 Authors:

5 Danielle E Anderson^{1*}, Jin Cui^{2*}, Qian Ye^{2*}, Baoying Huang^{3*}, Wenhong Zu², Jing Gong²,
6 Weiqiang Liu⁴, So Young Kim⁵, Biao Guo Yan¹, Kristmundur Sigmundsson¹, Xiao Fang Lim¹,
7 Fei Ye³, Peihua Niu³, Xuming Zhou⁴, Wenjie Tan³, Lin-Fa Wang^{1a} & Xu Tan^{2a}

8

研究团队通过对蝙蝠细胞的两万多个基因进行系统全面的筛查，确定了数十个病毒复制所依赖的关键蝙蝠基因，并发现了一个共同的新的宿主基因MTHFD1。

进一步的研究发现蝙蝠细胞的MTHFD1表达水平比人类相应组织的细胞要低很多，这可能与蝙蝠适应飞行生活的生理变化有关。

研究团队最终发现宿主蛋白MTHFD1的抑制剂carolacton可有效抑制新冠病毒复制。

他们认为，该研究成果不仅能助力新冠病毒药物研发，有力抗击疫情，更为人类未来抗击突发病毒流行打下基础。

清华大学结构生物学高精尖创新中心谭旭研究员和杜克-新加坡国立大学医学院王林发教授为论文的共同通讯作者。清华大学药学院博士生崔进、博士后叶倩、杜克-新加坡国立大学医学院Danielle Anderson、中国疾控中心黄保英博士为论文的并列第一作者。该研究还得到了中国疾控中心谭文杰研究员、中科院动物所周旭明研究员、美国Duke大学的So Young Kim教授的帮助。

此外，谭旭实验室的这项工作由清华大学疫情防控科技攻关应急专项课题，北京市结构生物学高精尖创新中心、清华-北大生命科学联合中心和国家自然科学基金委优秀青年基金联合资助。

人类需要广谱抗病毒药物

从SARS、埃博拉到2019年的新冠肺炎(COVID-19)，病毒引起的传染性疾病一直是严重危害全球健康的主要病种之一。这些疫情发展史更让我们深刻体会到当务之急是对于广谱的抗病毒药物的研发。

广谱抗病毒药物对于新发突发病毒感染的应急性治疗可以救重症病人于危难，对于降低死亡率和缓解疫情有不可估量的作用。

然而，传统的抗病毒药物以病毒蛋白作为靶点，它们在应对不断出现的多种不同类别的病毒时很难发挥作用，而且病毒也很容易通过突变自身基因而产生耐药性。

相比之下，由于多种病毒在细胞内复制需要很多共同的宿主蛋白才能完成复制周期，所以针对病毒复制依赖的宿主蛋白的新型抗病毒药物可能具有广谱性和不易产生耐药性的优点。

论文中提到，蝙蝠是埃博拉病毒、SARS-CoV、MERS-CoV、亨尼巴病毒属和新冠病毒等病毒的天然宿主。研究团队试图从蝙蝠基因组分析入手，使用领先的功能基因组学方法，系统地寻找病毒生命周期依赖的宿主因子，通过理解病毒-宿主因子的相互作用的分子机制来寻找新的抗病毒药物靶点。

蝙蝠为何“百毒不侵”？

蝙蝠属于哺乳动物门翼手目，是唯一能真正飞行的哺乳动物。近年来诸多大规模致死疫情都和蝙蝠发生着千丝万缕的联系，而蝙蝠也已经被公认为新兴病毒最重要的天然“蓄水池”。

作者们提到，2003年的SARS、2014年的埃博拉以及2019年末开始暴发的新冠肺炎均给世界各地带来了巨大的经济损失和心理恐慌。诸多证据支持蝙蝠是这些致病病毒的共同的天然宿主，病毒从蝙蝠到某个中间宿主传播最终导致了疫情的大规模暴发。

然而，令人不解的是，虽然蝙蝠可以携带多种致病病毒，但是这些病毒却不会对蝙蝠造成明显的症状。蝙蝠对病毒的高度耐受性可能也是其能携带并传播多种病毒的重要原因。

中科院武汉病毒研究所研究员周鹏曾在接受澎湃新闻记者采访时表示，“从免疫学角度来说，蝙蝠的免疫系统还是很独特的，它是唯一一个会持续飞行的哺乳动物，飞行这种能力就造成它很多基因和人或者其他哺乳动物的基因不一样，这些不一样的基因很多就是和抗病毒、免疫系统相关的。”

周鹏等人此前也证实，蝙蝠体内总是保持了一定量的干扰素表达。干扰素是一个很关键的抗病毒蛋白，如果它在身体中总是保持“低量”，就相当于动物本身具有“全天候保护”的防御机制。

“我们现在初步的结论是它的免疫通路会保持一定量的防御状态，但不会免疫过激。像人感染SARS等病毒最后会死于过度的炎症反应，但是蝙蝠的炎症反应和先天免疫不会过激，所以它也不会受到损伤。”

周鹏等人此前也提到过类似思路，研究蝙蝠携带病毒而不患病这一独特之处，有望让人类从中学习如何对抗病毒。

作者们认为，蝙蝠的生理学研究 and 基因组测序结果为解释其耐受病毒的能力提供了多种解释，而功能基因组学筛选可以帮助我们进一步理解病毒感染蝙蝠细胞所需要的宿主因子。

两万多个基因筛选：蝙蝠与人类的病毒感染机制有何不同？

基于以上背景，研究团队建立了第一个蝙蝠(黑妖狐蝠, *Pteropus alecto*)的全基因组CRISPR敲除文库并完成了黑妖狐蝠肾上皮细胞(PaKi细胞)的流感病毒感染的全基因组CRISPR筛选，从中找到了20多个病毒复制所依赖的宿主因子(图一)。

与此同时，杜克-新加坡国立大学医学院的王林发课题组用RNA干扰(RNAi)的方法进行了蝙蝠细胞针对腮腺炎病毒感染的筛选，找到了数十个病毒依赖的宿主因子。

通过对两个课题组的筛选结果进行比较，研究团队发现其中都包括细胞内吞作用和蛋白分泌通路的重要基因，这些跟人类细胞的病毒感染是类似的，说明蝙蝠细胞和人类细胞的病毒感染对这些通路的依赖是保守的。

除此之外，两组筛选都发现了一个共同的新的宿主基因MTHFD1。MTHFD1编码亚甲基四氢叶酸脱氢酶，是DNA和RNA的组成成分嘌呤碱基从头合成的重要代谢酶。

非常有意思的是，以前的工作在人体细胞的全基因组筛选病毒宿主因子都没有发现MTHFD1。进一步的研究发现蝙蝠细胞的MTHFD1表达水平比人类相应组织的细胞要低很多，这可能和蝙蝠适应飞行生活的生理变化有关。

总体来说，研究团队通过对蝙蝠细胞的两万多个基因进行系统全面的筛查，确定了数十个病毒复制所依赖的关键蝙蝠基因。这些基因在蝙蝠和人类中功能是保守的，但是基因表达水平的物种差异可能决定了病毒感染的不同的病理结果。

发现抑制剂carolacton

研究团队进一步发现，RNA病毒包括腮腺炎病毒、马六甲病毒、寨卡病毒等都对MTHFD1的缺失非常敏感，而MTHFD1的抑制剂carolacton对于上述病毒的复制有非常强的抑制作用。这个现象在蝙蝠和人类细胞都很显著。

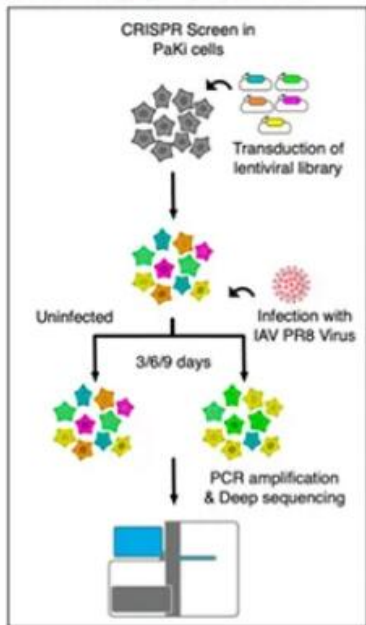
Carolacton是一种天然产物，被作为抗生素候选分子用于抑制细菌的菌膜生成。

令人欣喜的是，通过与中国疾控中心合作，研究团队发现carolacton也能有效的抑制新冠病毒在

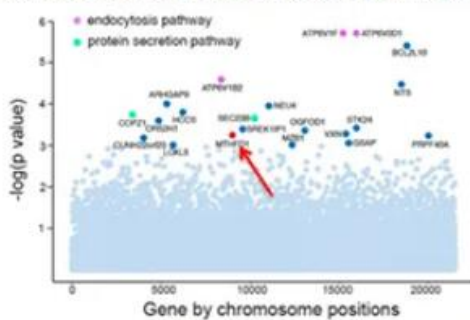
人体细胞中的复制，而且抗病毒有效浓度远远低于细胞毒性浓度，展示出了良好的成药性。

蝙蝠的基因筛查导致了MTHFD1这个全新的抗病毒药物靶点及carolacton这个抗病毒小分子的发现。这个结果也提示我们可以从研究蝙蝠的病毒感染机制中学习到如何应对病毒感染。

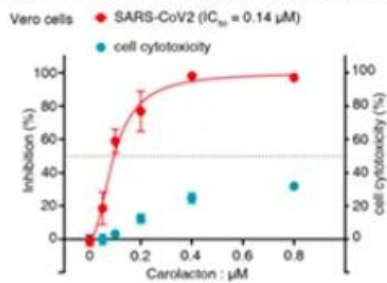
蝙蝠细胞CRISPR文库的建立和全基因组筛选流感病毒宿主因子



发现MTHFD1是RNA病毒复制的关键宿主因子



MTHFD1抑制剂可以有效抑制新冠病毒复制



蝙蝠细胞的全基因组CRISPR筛选找到一个RNA病毒复制的关键宿主因子MTHFD1，其抑制剂carolacton能有效抑制新冠病毒在灵长类动物细胞系中的复制。

据悉，研究团队后续将在动物感染模型上进一步对carolacton及其衍生物的抗病毒功能进行临床前测试，希望能将其作为一种广谱抗病毒药物早日推向临床。MTHFD1相关的基因对病毒的影响及其药物靶向的研究也有望提供更多的候选药物分子。

另外，研究团队前期建立的全基因组筛选系统也将在针对蝙蝠的其它组织细胞，特别是免疫细胞的研究中发挥巨大作用，帮助研究者继续探寻蝙蝠的更多的奥秘。

更多 科研头条 请访问 <https://www.iikx.com/news/topnews/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发